



TITLE:

Inhibition of sarcolemmal Na^+ , K^+ -ATPase activity reduces the infarct size-limiting effect of preconditioning in rabbit hearts(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nawata, Ryuzo

CITATION:

Nawata, Ryuzo. Inhibition of sarcolemmal Na^+ , K^+ -ATPase activity reduces the infarct size-limiting effect of preconditioning in rabbit hearts. 京都大学, 1997, 博士(医学)

ISSUE DATE:

1997-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/202220>

RIGHT:

氏 名	なわ 縄 た 田 りゅう 隆 ぞう 三
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1903 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Inhibition of sarcolemmal Na^+ , K^+ -ATPase activity reduces the infarct size-limiting effect of preconditioning in rabbit hearts (家兎心筋細胞膜 Na^+ , K^+ -ATP アーゼの抑制は短時間虚血再灌流刺激による梗塞サイズ縮小効果を減弱させる)
論文調査委員	(主 査) 教 授 北 徹 教 授 野 間 昭 典 教 授 篠 山 重 威

論 文 内 容 の 要 旨

〔背景〕種々の哺乳類心筋において、虚血時には細胞膜 Na^+ , K^+ -ATP アーゼ活性の低下により細胞内 Na 濃度が上昇、 Na / Ca 交換系を介して細胞内 Ca 濃度が上昇し (Ca 過負荷)、心筋を障害する。最近、短時間の虚血再灌流がそれに引き続く長時間虚血時の心筋梗塞サイズを減少させる現象 (Ischemic Preconditioning, IP) が注目されている。

〔目的〕家兎心筋梗塞モデルにおいて、IP の心筋保護効果における Na^+ , K^+ -ATP アーゼの役割を検討する。

〔方法及び結果〕最初に、対照虚血 (Control, C) 及び IP の 2 群で心筋細胞膜 Na^+ , K^+ -ATP アーゼ活性の経時的な変化を比較検討した。麻酔開胸家兎の冠動脈を 0, 10, 20, 30 及び 60 分間結紮し、虚血終了時心臓を摘出して左室を虚血部、非虚血部に分割、各々細胞膜分画を精製して Na^+ , K^+ -ATP アーゼ活性を測定した (C 群)。IP 群は 5 分虚血 10 分再灌流を各虚血に先行させることにより作成した。 Na^+ , K^+ -ATP アーゼ活性は C 群では虚血により段階的な低下を示したが (虚血部/非虚血部 (%); 97 ± 4 , 77 ± 7 , 64 ± 3 , 62 ± 7 , 60 ± 4), IP 群では虚血 20 分まで活性低下はみられなかった (同; 95 ± 4 , 96 ± 3 , 96 ± 9 , 70 ± 4 , 61 ± 2)。

次に、この虚血早期の酵素活性保持効果が IP の梗塞サイズ縮小に寄与するか否かを、 Na^+ , K^+ -ATP アーゼ阻害薬であるジゴキシシンを用いて検討した。

C 群及び IP 群の 30 分虚血モデル、及び虚血開始 30 分前にそれぞれジゴキシシン 0.3 mg/kg 静注した群 (D 群, D+IP 群) において、TTC 染色により左室梗塞サイズ (虚血領域に対する壊死領域の比) を測定した。ジゴキシシンによる心筋収縮力の増加に伴う酸素需要増大の梗塞サイズに対する影響を除外するため、 Na / K 交換系を介さずに心筋収縮力を増加させるドブタミンの効果もあわせて検討した。梗塞サイズは C 群 ($44 \pm 4\%$), D 群 ($40 \pm 5\%$) に比し IP 群 ($13 \pm 2\%$) で有意な低下を示したが、ジゴキシシン前

投与 (D+IP 群 : $34 \pm 3\%$) により梗塞サイズ縮小効果の消失が見られた。ジゴキシンの同程度の左室収縮力を示す量のドブタミンでは、IP による梗塞サイズ縮小効果の減弱は認められなかった (ドブタミン群 : $41 \pm 5\%$, ドブタミン+IP 群 : $14 \pm 2\%$)。

さらに、C 群及び IP 群の20分虚血モデル、及びそれぞれにジゴキシンを前投与した群 (D 群, D+IP 群) において、細胞膜分画の Na / Ca 交換活性を測定した。Na / Ca 交換系は C 群, D 群では虚血部と非虚血部で差を認めなかったが、IP 群において虚血部における有意な上昇が認められ、この上昇はジゴキシンの前投与 (D+IP 群) により消失した。

〔考察〕本研究において、IP により虚血早期 Na^+ , K^+ -ATP アーゼ活性が保持され、これを阻害することにより梗塞サイズ縮小効果の減弱及び Na / Ca 交換系の活性上昇の消失が見られた。これより、IP の心筋保護効果の一因として、 Na^+ , K^+ -ATP アーゼ活性保持による細胞内 Na 濃度上昇の抑制と Na / Ca 交換系の活性上昇による Ca の細胞外への汲み出し増加による Ca 過負荷の抑制が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

短時間の心筋虚血再灌流はそれに引き続く長時間虚血時の梗塞サイズを減少させる (Ischemic Preconditioning, IP)。家兎心筋梗塞モデルにおいて、IP の心筋保護効果における Na^+ , K^+ -ATP アーゼの役割を検討した。心筋細胞膜 Na^+ , K^+ -ATP アーゼは虚血により経時的に活性低下を示したが、IP により虚血早期に活性が保持された。この活性保持が IP の梗塞サイズ減少に寄与するか否かを Na^+ , K^+ -ATP アーゼ阻害薬ジゴキシンの用いて検討した。IP は梗塞サイズの減少及び Na / Ca 交換系の活性上昇をもたらしたが、ジゴキシンの前投与により梗塞縮小効果の減弱及び Na / Ca 交換活性上昇の消失が見られた。これより、IP の心筋保護効果の一因として、 Na^+ , K^+ -ATP アーゼ活性保持による細胞内 Na 濃度上昇の抑制と Na / Ca 交換系の活性上昇による Ca の細胞外への汲み出し増加による Ca 過負荷の抑制が関与している可能性が示唆された。

以上の研究は虚血性心疾患における心筋保護機序の解明に貢献し、急性心筋梗塞において心筋壊死巣減少を目的とした治療に関する基礎的知識の蓄積に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、学位授与申請者は、平成 9 年 2 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。